

氏名	浅 田 稔
学 位 の 種 類	博 士 (医 学)
学 位 記 番 号	第3772号
学位授与年月日	平成12年 3 月23日
学位授与の要件	学位規則第 4 条第 1 項該当者
学 位 論 文 名	Molecular Characterization of Galactokinase Deficiency in Japanese Patients (日本人ガラクトキナーゼ欠損症患者における分子遺伝学的研究)
論文審査委員	主 査 教 授 山野 恒一 副主査 教 授 森田 隆 副主査 教 授 西沢 良記

論 文 内 容 の 要 旨

【目的】ガラクトキナーゼ(galactokinase:GALK)欠損症は、常染色体劣性遺伝性疾患で、乳糖制限食による早期治療が行われない場合には白内障を発症する。分子遺伝学的研究としては、現在までに原因酵素であるGALKのcDNAとゲノムDNA配列が決定され、白人種で2種の遺伝子変異が報告されているが、その他の人種での遺伝子変異の報告や遺伝子型と臨床型との関連についての報告はない。我々は、7人の日本人GALK欠損症患者で遺伝子解析を行い、遺伝子レベルの異常について比較検討を行った。

【方法】GALKcDNAをプローブとして、ゲノムDNAライブラリーよりスクリーニングを行い、GALKゲノムDNA構造を決定した。日本人GALK欠損症患者7人より抽出したゲノムDNAで、GALK遺伝子の各エクソン領域をPCR増幅し、ダイレクトシーケンスにより遺伝子変異の解析を行った。同定された点変異については変異蛋白発現試験を行った。

【結果】GALKゲノムDNA配列は全長約7.3kbで8つのエクソンよりなり、エクソン領域の配列は既報の配列と一致していた。5'-untranslated region、イントロン1、2、5においては、既報のゲノムDNAと数十箇所配列が異なっていた。7人の日本人GALK欠損症患者で、3種の点変異(R256W、T344M、G349S)と2種の欠失変異(410del-G、509-510del-GT)を同定した。変異蛋白発現試験では、すべての点変異は正常controlの0-1%の活性を示した。

【まとめ】ゲノムライブラリーのスクリーニングにより、GALKゲノムDNA構造を決定した。7人の日本人GALK欠損症患者より、白人種と異なる5つの新しい遺伝子変異を同定した。点変異については変異蛋白発現試験により、原因遺伝子変異であることを確認した。

論 文 審 査 の 結 果 の 要 旨

【目的】ガラクトキナーゼ(galactokinase:GALK)欠損症は、常染色体劣性遺伝性疾患で、乳糖制限食による早期治療が行われない場合には白内障を発症する。分子遺伝学的研究としては、現在までに原因酵素であるGALKのcDNAとゲノムDNA配列が決定され、白人種で2種の遺伝子変異が報告されているが、その他の人種での遺伝子変異の報告や遺伝子型と臨床型との関連についての報告はない。7人の日本人GALK欠損症患者で遺伝子解析を行い、遺伝子レベルの異常について検討した。【方法】GALKcDNAをプローブとして、ゲノムDNAライブラリーよりスクリーニングを行い、GALKゲノムDNA構造を決定した。日

本人GALK欠損症患者7人より抽出したゲノムDNAで、GALK遺伝子の各エクソン領域をPCR増幅し、ダイレクトシーケンスにより遺伝子変異の解析を行った。同定された点変異については変異蛋白発現試験を行った。【結果】GALKゲノムDNA配列は全長約7.3kbで8つのエクソンよりなり、エクソン領域の配列は既報の配列と一致していた。5'-untranslated region、イントロン1、2、5においては、既報のゲノムDNAと数十箇所配列が異なっていた。7人の日本人GALK欠損症患者で、3種の点変異(R256W、T344M、G349S)と2種の欠失変異(410del-G、509-510del-GT)を同定した。変異蛋白発現試験では、すべての点変異は正常controlの0-1%の活性を示した。【まとめ】ゲノムライブラリーのスクリーニングにより、GALKゲノムDNA構造を決定した。7人の日本人GALK欠損症患者より、白人種と異なる5つの新しい遺伝子変異を同定した。点変異については変異蛋白発現試験により、原因遺伝子変異であることを確認した。

以上の研究は、日本人ガラクトキナーゼ欠損症患者において遺伝子解析を行ったもので、遺伝子変異としては世界で2番目の報告であり、本疾患の病態解明に貢献したものと思われる。よって、本研究者は博士（医学）の学位を授与されるに値するものと判定された。